



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Gebrauchsmusterschrift**
⑩ **DE 201 19 843 U 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 9/26
A 61 K 9/24

②① Aktenzeichen:	201 19 843.6
②② Anmeldetag:	6. 12. 2001
④⑦ Eintragungstag:	18. 4. 2002
④③ Bekanntmachung im Patentblatt:	23. 5. 2002

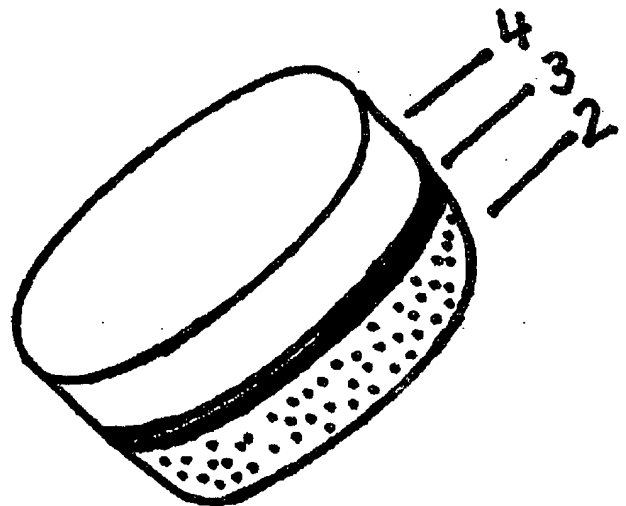
DE 201 19 843 U 1

⑦③ Inhaber:
Beisel, Günther, 40789 Monheim, DE

⑦④ Vertreter:
Dres. Fitzner & Münch, 40878 Ratingen

⑤④ Mittel zur Behandlung von Übergewicht und weiteren Symptomen

⑤⑦ Mittel zur Behandlung von Übergewicht in Kombination mit mindestens einer weiteren Indikation enthaltend ein in gastrointestinalen Flüssigkeiten und/oder Körperflüssigkeiten unlösliches oder schwer lösliches, volumenvergrößerndes Trägermaterial und wenigstens eine wirkstoffhaltige Formulierung die mittels eines im Magen zumindest teilweise löslichen Haftvermittlers wenigstens teilweise an die Oberfläche des Trägermaterials gebunden ist.



DE 201 19 843 U 1

BEST AVAILABLE COPY

Mittel zur Behandlung von Übergewicht und weiteren Symptomen

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Mittel zur Behandlung von Übergewicht in Kombination mit mindestens einer weiteren Indikation.

5

Arzneimittel mit zeitlich gesteuerter Wirkstofffreisetzung im Gastrointestinaltrakt sind seit mehreren Jahrzehnten bekannt. Der Wirkstoff wird aus unterschiedlich aufgebauten Darreichungsformen durch Löse-, Erosions- oder Diffusionsprozesse während der Passage des Gastrointestinaltrakts freigesetzt.

10

Arzneimittel mit verlängerter Magenverweilzeit, die aus expandierenden Trägermaterialien bestehen, werden in DE 33 447 72 beschrieben. Nach oraler Einnahme entfalten sich papierartige Arzneiträger im Magen. Aufgrund ihrer Größe erfolgt ein verzögerter Weitertransport vom Magen in den Darm. Der Wirkstoff wird zeitlich gesteuert im Magen freigesetzt. Die Resorption des gelösten Wirkstoffs erfolgt aus dem oberen Dünndarm.

15

20

In US 4,126,672, US 4,140,755 und US 4,814,179 werden Schwimmarzneiformen beschrieben, die aufgrund ihrer geringen Dichte auf dem Mageninhalt aufschwimmen und die erst nach vollständiger Entleerung des Magens weitertransportiert werden. Hydrokolloide und hydrophobe Substanzen bewirken das Aufschwimmen des Kapselinhalts. Beispielhaft seien hier Levodopa-Retardkapseln genannt.

25

Die Freisetzung von Wirkstoffen aus schwammartigen Arzneiträgern wird in WO 98/09617 beschrieben. Durch die Expansion der schwammartigen Materialien in Flüssigkeiten im Magen-Darm-Trakt ist eine Beeinflussung der Magenverweilzeit zu erwarten. Gleichzeitig wird über die Oberflächenvergrößerung eine Freisetzung der Wirkstoffe unter größtmöglicher Schonung der Schleimhäute erhalten.

30

In DE 197 39 031 wird die Kombination von komprimiertem Kollagen mit einer Retardschicht aus Hydroxypropylmethycellulose und Arzneistoff angegeben. Die Herstellung erfolgt wie bei Zwischichtentabletten durch einen zweistufigen
5 Pressvorgang.

Alle bisher bekannten Mittel beziehen sich darauf, dass die Verweilzeit im Magen erhöht wird. Das Problem, dass im einzelnen Fall Wirkstoffe schnell in den Darm gelangen sollen, während andererseits ein Teil des Mittels im Magen verbleiben soll
10 wird in dem beschriebenen Stand der Technik nicht erörtert.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, ein Mittel zur Verfügung zu stellen, das zur Behandlung von Übergewicht und zugleich mindestens einer weiteren Indikation geeignet ist.

15

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Mittel zur Behandlung von Übergewicht in Kombination mit mindestens einer weiteren Indikation, enthaltend ein in gastrointestinalen Flüssigkeiten und/oder Körperflüssigkeiten unlösliches oder schwer lösliches, volumenvergrößerndes Trägermaterial und wenigstens eine
20 wirkstoffhaltige Formulierung die mittels eines im Magen zumindest teilweise löslichen Haftvermittlers wenigstens teilweise an die Oberfläche des Trägermaterials gebunden ist, gelöst.

Als Haftvermittler kommen feste, halbfeste oder flüssige Stoffe in Betracht. Hierbei
25 kann es sich um Pulver, Pasten, Lösungen, Schmelzen oder Folien handeln. Im letzteren Fall kann beispielsweise eine folienförmige Haftvermittlerschicht beidseitig klebende Eigenschaften aufweisen und auf diese Weise den Zusammenhalt des Trägermaterials mit der wirkstoffhaltigen Schicht gewährleisten.

30 Durch das Beaufschlagen der wirkstoffhaltigen Formulierung und/oder des Trägermaterials mit dieser verbindenden Schicht wird eine Verbindung zwischen gegebenenfalls komprimierten und im Gastrointestinaltrakt volumenvergrößerenden Trägermaterial und der wirkstoffhaltigen Schicht erzielt. Die Dauer der bestehenden

Verbindung hängt dabei von der Löslichkeit der eingesetzten und in der verbindenden Schicht enthaltenen Stoffe im Magensaft und/oder anderen gastrointestinalen Flüssigkeiten ab.

5 Ferner ist auch die Verwendung von fadenförmigem oder gewebeähnlichem Material denkbar, durch die die erwünschte Dauer der Verbindung zwischen Trägermaterial und wirkstoffhaltiger Schicht gesteuert werden kann. Demgemäß ist auch ein Mittel enthaltend als verbindendes Mittel fadenförmige und/oder gewebeähnliche Stoffe Gegenstand der Erfindung.

10 Als Haftvermittler kommen vorzugsweise Verbindungen in Betracht, die natürliche, synthetische und halbsynthetische Polymere enthalten. Prinzipiell kommen nichtionische und ionische Polymere in Betracht. Grundsätzlich kommen alle nach dem Stand der Technik bekannten Schmelzkleber und Kontaktkleber in Frage, sofern sie für Pharmaka oder Lebensmittel geeignet sind. In einer besonderen

15 Ausführungsvariante der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei dem Haftvermittler um Stärkederivate, Cellulosederivate, Gelatine oder Polysaccheride, vorzugsweise polyuronsäurehaltige Polysaccheride, z.B. Polyalginate. Beispielhaft seien Hypomellose, Carmellose, Metholose genannt.

20 Besonders bevorzugte Polyuronsäure-haltige Polysaccharide sind Alginsäuren und deren Salze (Alginate). Aber auch niederveresterte Pectine, Xanthan, Tragant, Chondroitinsulfat sowie alle anderen Uronsäure-haltigen Verbindungen können erfindungsgemäß zum Einsatz kommen.

25 Alginsäure ist eine lineare Polyuronsäure aus wechselnden Anteilen von D-Mannuronsäure und L-Guluronsäure, die durch β -glykosidische Bindungen miteinander verknüpft sind, wobei die Carboxylgruppen nicht verestert sind. Ein Molekül Alginsäure kann sich aus etwa 150-1050 Uronsäure-Einheiten zusammensetzen, wobei das durchschnittliche Molekulargewicht in einem Bereich

30 von 30-200 kDa variieren kann.

Das Polysaccharid Alginsäure ist ein Bestandteil der Zellwänden von Braunalgen. Der Anteil der Alginsäure an der Trockenmasse der Algen kann hierbei bis zu 40%

ausmachen. Die Gewinnung der Alginsäure erfolgt durch alkalische Extraktion mit an sich bekannten Methoden gemäß dem Stand der Technik. Die resultierende pulverförmige Alginsäure ist somit rein pflanzlich und weist eine hohe Biokompatibilität auf. Sie kann unter Bildung hochviskoser Lösungen die 300-fache Menge ihres Eigengewichtes an Wasser aufnehmen. In Gegenwart von mehrwertigen Kationen bildet Alginsäure sogenannte Gele. Die Bildung von Alginatgelen in Gegenwart zweiwertiger Kationen, wie Calcium oder Barium, sind bei Shapiro I., et al. (Biomaterials, 1997, 18: 583-90) beschrieben. Letzteres ist aufgrund seiner Toxizität für den Einsatz in Biomedizin jedoch nicht geeignet. Neben Calcium-Chlorid liefert auch Calcium-Glukonat geeignete zweiwertige Kationen. Generell sind alle physiologisch unbedenklichen Poly-Kationen, insbesondere zweiwertige Kationen verwendbar.

Das erfindungsgemäße Mittel unter Einsatz der beschriebenen Haftvermittler wird nach der Einnahme des Mittels durch den Patienten im Magen in volumenvergrößertes Trägermaterial und die wirkstoffhaltige Formulierung(en) enthaltende(n) Schicht(en) aufgespalten. Die wirkstoffhaltige(n) Formulierung(en) kann (können) aufgrund dessen in den Darm gelangen, d.h. aufgrund dessen im Darm absorbiert werden.

Das Trägermaterial gewährleistet die zur Entfaltung der Sättigungswirkung erforderliche Volumenvergrößerung des Freisetzungssystems. Das Trägermaterial ist aufgrund dessen größer als die Öffnung des Magenausgangs und wird somit an einem raschen Weitertransport vom Magen in den Darm gehindert, d.h. die Verweilzeit im Magen für das Trägermaterial ist länger als für die wirkstoffhaltige Schicht. Durch die Verweilzeit des Trägermaterials im Magen wird infolge dessen ein Sättigungsgefühl hervorgerufen und für die Zeit des Verbleibs im Magen erhalten, während die in den Darm gelangten Wirkstoffe dort resorbiert werden.

Erfindungsgemäß ist es daher z.B. möglich in einem Medikament ursächlich das Übergewicht zu therapieren und zugleich symptomatisch das jeweilige Symptom. So kann beispielsweise ein blutdrucksenkender Wirkstoff fest auf das Trägermaterial aufgebracht werden, der durch die Erzeugung eines Sättigungsgefühls die

Nahrungsaufnahme und somit auch das Gewicht reduziert. Da Gewichtsreduktion zugleich einen erhöhten Blutdruck zu senken vermag, kommt es unter Einsatz des beschriebenen Kombinationspräparats zu einer Wirk- und Therapieverbesserung gegenüber der jeweiligen Einzelgabe.

- 5 Erfindungsgemäß ist es aber auch möglich, verschiedene Wirkstoffe zu kombinieren. So kann neben dem beschriebenen im Magen löslichen Haftvermittler ein Haftvermittler zum Einsatz kommen, der sich nicht im Magen löst. Auf diesen Haftvermittler werden sodann Wirkstoffe aufgebracht, die im Magen verbleiben sollen und dort ihre Wirkung entfalten.
- 10 Ferner ist es erfindungsgemäß möglich mehrere Trägermaterialstücke gleicher oder verschiedener Zusammensetzung miteinander zu verkleben. Bei Einsatz des beschriebenen im Magen löslichen Haftvermittlers lösen sich diese Trägermaterialstücke voneinander ab. Hierdurch kann ein erhöhter Sättigungseffekt erreicht werden. Die Wirkstoffe können bei einem solchen System mittels der
- 15 Haftvermittler zwischen mehreren Trägermaterialstücken angeordnet sein. Bei einem Auseinanderfallen der einzelnen Trägermaterialstücke im Magen lösen sich die Wirkstoffschichten ab und gelangen in den Darm, um dort ihre Wirkung zu entfalten. Ggfls. können auch Wirkstoffe zum Einsatz kommen, die sich zumindest teilweise im Magen lösen und ggfls. dort ihre therapeutische Wirkung entfalten. Erfindungsgemäß
- 20 bevorzugt werden schwammartige Trägermaterialien.

- Unter solchen schwammartigen Trägermaterialien sind erfindungsgemäß feste oder halb feste elastische Schäume zu verstehen, die aus gasgefüllten beispielsweise polyederförmigen Zellen bestehen, die durch hochviskose und/oder feste Zellstege
- 25 begrenzt sind. Einsetzbar sind erfindungsgemäß sowohl natürlich vorkommende Schwämme, halbsynthetische oder synthetisch hergestellte schwammartige Gebilde. Beispiele für synthetische schwammartige Materialien sind Polyurethane, Polyacrylate, Poly(met)acrylsäurederivate, Homo- und Copolymere des Vinylacetats. Zu den natürlichen und halbsynthetischen Polymeren zählen u.a. Cellulose,
- 30 Celluloseether oder Celluloseester wie Celluloseacetat und Celluloseacetatphthalat. Beispiele für natürliche Polymere sind Polysaccharide wie Alginate, Traganth, Xanthan Gumme, Guar Gummi und deren Salze und Derivate. Der Einsatz von Chitin und von Chitinderivaten ist möglich. Im Weiteren werden bevorzugt Stoffe mit

Faserstruktur wie Skleroproteine z. B. Collagen, Keratin, Conchagene, Fibroin, Elastin und Chitin eingesetzt. Darüber hinaus sind auch stabil miteinander vernetzte Polysaccharide Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 5 Die Herstellung der schwammartigen bzw.- förmigen Gebilde erfolgt mit an sich bekannten Methoden nach dem Stand der Technik. Hierbei sei auf die 98/EP96/03950 verwiesen, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist. In Abhängigkeit von dem eingesetzten Ausgangsmaterial kann im einfachsten Falle ein Schaum durch Einblasen, durch Schlagen, Schütteln, Verspritzen oder Rühren in
- 10 der betreffenden Gasatmosphäre erhalten werden. Bei den Polymeren entsteht die Schaumstruktur aufgrund chemischer Reaktionen. So wird z.B. durch Zugabe von Blähmitteln, die sich bei bestimmter Temperatur während der Verarbeitung unter Gasbildung zersetzen, oder durch Zusatz von flüssigen Lösemitteln während der Polymerisation geschäumt. Die Verschäumung erfolgt entweder beim Verlassen des
- 15 Extrusionswerkzeuges, d.h. im Anschluß an das Extrudieren oder Spritzgießen oder in offenen Formen. Die Härtung erfolgt unter den für die jeweilige chemische Verbindung des Trägermaterials charakteristischen Bedingungen.

- Unabdingbare Eigenschaft des erfindungsgemäßen Trägermaterials ist, daß es
- 20 komprimierbar ist. Für die Auswahl des Trägermaterials ist schließlich auch wesentlich, daß es quellfähig bleibt, ohne daß die Zellstege zerstört werden.

- Unter physiologischen Bedingungen kann sich das komprimierte Trägermaterial beispielsweise auf das Zwei- bis Zehnfache, bevorzugt auf das Vier- bis Achtfache
- 25 seines Volumens ausdehnen. Die Wirkstofffreisetzungsflächen des unter physiologischen Bedingungen vergrößerten Trägermaterials betragen beispielsweise 15 bis 25 cm². Im Vergleich dazu liegen die Werte der Freisetzungsflächen nach dem Stand der Technik bei 0,5 bis 1,5 cm².

- 30 Bei dem erfindungsgemäßen Mittel liegt das Trägermaterial demgemäß vor und/oder während der Einnahme durch den Patienten bevorzugt in komprimierter Form vor. In einer weiteren Ausführungsform kann das erfindungsgemäße Mittel auch während der Einnahme durch Kau- und/oder Schluckbewegungen komprimiert werden.

Ferner kann das erfindungsgemäße Mittel beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, als Granulat oder Zäpfchen oder anderen Ausgestaltungen vorliegen. Darüber hinaus kann das erfindungsgemäße Mittel als eine äußere Schicht einen Überzug aufweisen. Dies kann eine Lackschicht oder andere Schutzschicht sein, die die Einnahme des erfindungsgemäßen Mittels erleichtert und die sich erst im Gastrointestinaltrakt, beispielsweise unter Einfluß der Magenflüssigkeit, auflöst.

Erfindungsgemäß kann auch bereits das Trägermaterial weitere Hilfsstoffe enthalten.

10

Hierunter sind beispielsweise folgende Substanzen zu verstehen, die jedoch nicht limitierend für die vorliegende Erfindung sind: wasserunlösliche Hilfsstoffe oder Gemische davon, wie Lipide, u.a. Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Stearylalkohol und Cetostearylalkohol; Glyceride, z.B. Glycerinmonostearat oder Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden pflanzlicher Öle; hydrierte Öle, wie hydriertes Rizinusöl oder hydriertes Baumwollsaamenöl; Wachse, z.B. Bienenwachs oder Carnaubawachs; feste Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin oder Erdwachs; Fettsäuren, z.B. Stearinsäure; gewisse Cellulosederivate, z.B. Ethylcellulose oder Acetylcellulose; Polymere oder Copolymere, wie Polyalkylene, z.B. Polyäthylen, Polyvinylverbindungen, z.B. Polyvinylchlorid oder Polyvinylacetat, sowie Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymere und Copolymere mit Crotonsäure, oder Polymere und Copolymere von Acrylaten und Methacrylaten, z.B. Copolymerisate von Acrylsäureester und Methacrylsäuremethylester, verwendet werden.

Außer den genannten Hilfsstoffen können die Mittel gemäß der vorliegenden Erfindung zusätzlich Füll-, Spreng-, Binde- und Gleitmittel sowie Trägerstoffe enthalten, die auf die Wirkstoffabgabe keinen entscheidenden Einfluß haben. Beispiele sind u.a. Bentonit (Aluminiumoxid-Siliciumoxid-hydrat), Kieselsäure, Cellulose (üblicherweise mikrokristalline Cellulose) oder Cellulosederivate, z.B. Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Zucker, wie Lactose, Stärken, z.B. Maisstärke oder Derivate davon, z.B. Natriumcarboxymethylstärke, Stärkeleister, Phosphorsäuresalze, z.B. Di- oder Tricalciumphosphat, Gelatine, Stearinsäure oder

DE 201 19 843 U1

geeignete Salze davon, z.B. Magnesiumstearat oder Calciumstearat, Talk, kolloidales Siliciumoxid und ähnliche Hilfsstoffe.

5 Auf das beschriebene Trägermaterial werden Wirkstoffe aufgebracht, und zwar vorzugsweise unter Einsatz der beschriebenen Haftvermittler. Ebenso können die Wirkstoffe direkt aufgebracht werden, wenn sie z.B. haftungsvermittelnde Substanzen aufweisen oder unter Druck unter Temperaturen haftungsvermittelnde Eigenschaften entwickeln

10 Unter Wirkstoff im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen oder biologischen Wirkung zu verstehen. Im folgenden sind Beispiele für erfindungsgemäße wirkstoffhaltige Formulierungen aus unterschiedlichen therapeutischen Klassen wiedergegeben, die jedoch nicht limitierend für die vorliegende Erfindung sind.

15

Beispiele für ACE-Hemmer sind: Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perinodopril, Quinapril, Ramipril, Trandolopril.

20 Beispiele für Analeptika sind: Almitrin, Amiphenazol, Coffein, Doxapram, Etamivan, Fominoben, Metamfetamin, Nicethamid, Pentetrazol.

25 Beispiele für Analgetika (Opioide) sind: Alfentanil, Buprenorphin, Celobemidon, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Fentanyl, Flupirtin, Hydromorphon, Levomethadon, Levorphanol, Meptazinol, Morphin, Nalbuphin, Oxycodon, Pentazocin, Pethidin, Piritramid, Tilidin, Tramadol.

Beispiele für Analgetika (Nicht -opioide) sind: Acetylsalicylsäure, Benzylmandelat, Bucetin, Ethenzamid, Ketorolac, Metamizol, Morazon, Paracetamol, Phenacetin, Phenazon, Propyphenazon, Salicylamid.

30

Beispiele für Anthelminthika sind: Albendazol, Diethylcarbamazin, Mebendazol, Praziquantel, Tiabendazol.

- Beispiele für Antiallergika/Antihistaminika sind: Anatazolin, Astemizol, Azelastin, Bamipin, Brompheniramin, Buclizin, Carbinoxamin, Cetirizin, Chlorphenamin, Clemastin, Cyslizin, Cyproheptadin, Dimenhydramin, Doxylamin, Fexofenadin, Ketotifen, Loratadin, Mepyramin, Mizolastin, Nedrocromil, Oxatomid, Oxomemazin,
- 5 Pheniramin, Phenyltoloxamin, Spagluminsäure, Terfenadin, Triprolidin.

Beispiele für Antiarrhythmika sind: Ajmalin, Amiodaron, Aprindin, Chinidin, Disopyramid, Mexiletin, Procainamid, Propafenon, Tocainid.

- 10 Beispiele für Antibiotika/Chemotherapeutika sind: Amikacin, Gentamicin, Kanamycin, Paromomycin, Sisomicin, Streptomycin, Tobramycin, Chloroquin, Halofantrin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Proguanil, Ethambutol, Isoniazid, Rifabutin, Rifampicin, Cefacetril, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefalotin, Cefamandol, Cefazolin, Cefixim, Cefmenoxim, Cefoperazon, Cefotaxim, Cefotetan, Cefotiam,
- 15 Cefoxitin, Cefpodoxim (proxetil), Cefradin, Cefsulodin, Ceftazidim, Ceftizoxim, Ceftriaxon, Cefuroxim (axetil), Latamoxef, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Nalidixinsäure, Norfloxacin, Ofloxacin, Pipemidsäure, Rosoxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Amoxicillin, Ampicillin, Apalcillin, Azidocillin, Azlocillin, Bacampicillin, Benzylpenicillin, Carbenicillin, Carindacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin,
- 20 Mezlocillin, Oxacillin, Phenoxymethypenicillin, Piperacillin, Pivampicillin, Propicillin, Ticarcillin, Colistin, Teicoplanin, Vancomycin, Cotrimoxazol, Sulfametoxydiazin, Doxycyclin, Oxytetracylin, Tetracyclin, Atovaquon, Chloramphenicol, Fosfomycin, Imipenem, Metronidazol, Nitrofurantoin, Pentamidin, Taurolidin, Trimethoprim.
- 25 Beispiele für Antidepressiva sind: Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Desipramin, Dibenzepin, Dosulepin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoyamin, Imipramin, Lithiumsalze, Maprotilin, Nomifensin, Opipramol, Oxitriptan, Tranylcypromin, Trimipramin, Tryptophan.
- 30 Beispiele für Antidiabetika / Antihypoglykämika sind: Acarbose, Carbutamid, Chlorpropamid, Glibenclamid, Glibornurid, Gliclazid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glymidin, Guar, Insulin, Metformin, Tolazamid, Tolbutamid.

Beispiele für Antidiarrhoika sind: Difenoxin, Diphenoxylat, Loperamid, Petin, Tannin.

Beispiele für Antidota sind: Flumazenil, Naloxon, Naltrexon.

5 Beispiele für Antiemetika sind: Alizaprid, Betahistin, Thiethylperazin.

Beispiele für Antiepileptika sind: Barbexaclon, Carbamazepin, Ethosuximid, Lamotrigin, Mepacrin, Mesuximid, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Sultiam, Trimethadion, Valproinsäure, Vigabatrin.

10

Beispiele für Antifibrinolytika sind: Aminocapronsäure, 4-(Aminomethyl)benzoesäure, Tranexamsäure.

15 Beispiele für Antihypertensiva sind: Clonidin, Diazoxid, Doxazosin, Guanethidin, Hydralazin, Methyldopa, Moxonidin, Nitroprussidnatrium, Phentolamin, Prazosin, Reserpin, Tiamenidin, Urapidil.

Beispiele für Antihypotonika sind: Dihydroergotamin, Dobutamin, Dopamin, Etilefrin, Norepinephrin, Norfennefrin.

20

Beispiele für Antikoagulantia sind: Acenocoumarol, Dalteparin natrium, Enoxaparin, Heparin, Heparinoide Hirudin, Lepirudin, Nadroparin, Pamaparin, Phenprocoumon, Reviparin, Tinzaparin, Warfarin.

25 Beispiele für Antimykotika sind: Amorolfen, Amphotericin B, Bifonazol, Clormidazol, Cidopiroxolamin, Clotrimazol, Croconazol, Econazol, Fenticonazol, Fluconazol, Griseofulvin, Isoconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Miconazol, Naftifin, Naystatin, Omoconazol, Oxiconazol, Terbinafin, Terconazol, Tioconazol, Tolnaftat.

30 Beispiele für Antirheumatika sind: Acemetacin, Azapropazon, Benorilat, Bumadizon, Carprofen, Cholinsalicylat, Diclofenac, Diflunisal, Etofenamat, Felbinac, Fenbufen, Fenoprofen, Flufenaminsäure, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Isoxicam, Ketoprofen, Lonazolac, Mefenaminsäure, Meloxicam, Mofebutazon, Nabumeton,

- Naproxen, Nifenazon, Nifluminsäure, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon, Piroxicam, Pirprofen, Proglumetacin, Pyrazinobutazon, Salsalat, Sulindac, Suxibuzon, Tenoxicam, Tiaprofensäure, Tolmetin, Auranofin, Aurothioglucose, Aurothiomalat, Aurothiopolyptid, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Penicillamin, Ademetionin,
- 5 Benzydamin, Bufexamac, Famprofazon, Glucosamin, Oxaceprol.

Beispiele für Antitussiva sind: Benproperin, Butamirat, Butetamat, Clobutinol, Clofedanol, Codein, Dextromethorphan, Dihydrocodein, Hydrocodon, Isoaminil, Natriumdibunat, Noscapin, Oxeladin, Pentoxyverin, Pholcodin, Pipazetat.

10

Beispiele für Appetitzügler sind: Amfepramon, Fenfluramin, Fenproporex, Levopropylhexedrin, Mazindol, Mefenorex, Metamfepramon, Norephedrin, Norpseudoephedrin.

15

Beispiele für Beta-Rezeptorenblocker sind: Acebutolol, Alprenolol, Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Bopindolol, Bupranolol, Carvedilol, Celiprolol, Labetalol, Levobunolol, Mepindolol, Metipranolol, Metoprolol, Nadolol, Oxprenolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol.

20

Beispiele für Bronchospasmolytika / Antiasthmatica sind: Bambuterol, Carbuterol, Clenbuterol, Epinephrin, Fenoterol, Hexoprenalin, Ipratropiumbromid, Isoetarin, Orciprenalin, Oxitropiumbromid, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Theophyllin, Tolubuterol.

25

Beispiele für Calciumantagonisten sind: Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nilvadipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Verapamil.

Beispiele für Cholagoga sind: Anetholtrithion, Azintamid, Chenodeoxycholsäure, Dehydrocholsäure, Hymecromon, Piprozolin, Ursodeoxycholsäure.

30

Beispiele für Cholinergika / Cholinolytika sind: Aceclidin, Acetylcholin, Carbachol, Cyclopentolat, Distigmin, Edrophonium, Emepronium, Homatropin, Methanthelin, Neostigmin, Pilocarpin, Propanthelin, Propiverin, Pyridostigmin, Tropicamid.

Beispiele für Diuretika sind: Acetazolamid, Amilorid, Bendroflumethiazid, Bumetanid, Chlorothiazid, Chlortalidon, Clopamid, Etacrynsäure, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Triamteren, Xipamid.

5

Beispiele für Durchblutungsfördernde Mittel / Nootropika sind: Buflomedil, Buphenin, Dextran 40, Dihydroergotoxin, Iloprost, Meclofenoxat, Nicergolin, Nicotinsäure, Pentifyllin, Piracetam, Piribedil, Pyritinol, Tolazolin, Viquidil.

- 10 Beispiele für Enzyme / Inhibitoren / Transportproteine sind: Antithrombin III, Aprotinin, Carnitin, Clavulansäure, Dornase alfa, Sulbactan.

Beispiele für Expektorantia sind: Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin, Carbocistein, Colfosceril, Surfactant (aus Rinderleber), Surfactant (aus Schweinelunge).

15

Beispiele für Gichtmittel sind: Allopurinol, Benzbromaron, Colchicin, Probenecid, Sulfipyrazon.

- 20 Beispiele für Glukokortikoide sind: Betamethason, Budesonid, Cloprednol, Cortison, Dexamethason, Flunisolid, Fluticason, Hydrocortison, Methylprednisolon, Paramethason, Prednisolon, Prednison, Prednyliden, Triamcinolon.

- 25 Beispiele für Hämostyptika sind: Adrealon, Blutgerinnungsfaktor VII, Blutgerinnungsfaktor VIII, Blutgerinnungsfaktor IX, Blutgerinnungsfaktor XIII, Carbazochrom, Etamsylat, Fibrinogen, Kollagen, Menadiol, Menadion, Protamin, Somatostatin, Thrombin, Thromboplastin.

- 30 Beispiele für Hypophysen-/Hypothalamus-Hormone und -Hemmstoffe sind: Argipressin, Choriogonadotrophin, Desmopressin, Felypressin, Gonadorelin, Lypressin, Menotropin, Ornipressin, Quinagolid, Terlipressin, Thyrotrophin.

Beispiele für Immuntherapeutika und Zytokine sind: Aldesleukin, Azathioprin, BCG, Ciclosporin, Filgrastim, Interferon alfa, Interferon beta, Interleukin-2, Muromonab-CD3, Tacrolimus, Thymopentin, Thymostimulin.

- 5 Beispiele für Kardiaka sind: Acetyldigoxin, Acetylödigoxin, Convallatoxin, Digoxin, Digoxin, Gitoformat, Lanatosid, Meproscillarin, Metildigoxin, Pengitoxin, Peruvid, Proscillaridin, Strophanthin, Thevetin, Amrinon, Enoximon, Milrinon.

- Beispiele für Koronarmittel sind: Carbocromen, Isosorbiddinitrat, Nitroglycerin,
10 Pentaerythrityltetranitrat.

Beispiele für Laxantia sind: Bisacodyl, Dantron, Docusat, Glycerol, Lactulose, Magnesiumsulfat, Natriumpicosulfat, Natriumsulfat, Paraffinum subliquidum, Phenolphthalein, Rizinusöl, Sorbitol.

- 15 Beispiele für Lebertherapeutika sind: Cholin, Citolon, Myo-Inositol, Silymarin.

Beispiele für Lipidsenker sind: Acipimox, Bezafibrat, Clofibrat, Etofibrat, Fluvastin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastin.

- 20 Beispiele für Lokalanästhetika sind: Articain, Benzocain, Bupivacain, Butanilicain, Chlorethan, Cinchocain, Cocain, Etidocain, Fomocain, Lidocain, Mepivacain, Myrtecain, Oxetacain, Oxybuprocain, Polidocanol, Prilocain, Procain, Proxymetacain, Quinisocain, Tetracain.

- 25 Beispiele für Magen- /Darm-Mittel sind: Bismutsubcitrat, Bromoprid, Garbenoxolon, Cimetidin, Domperidon, Famotidin, Metoclopramid, Nizatidin, Omeprazol, Proglumid, Ranitidin, Roxatidin, Sucralfat, Sulfasalazin.

- 30 Beispiele für Migränemittel sind: Ergotamin, Lisurid, Naratriptan, Pizotifen, Sumatriptan, Zolmitriptan.

Beispiele für Muskelrelaxantia sind: Alcuronium, Atracurium, Baclofen, Carisoprodol, Chlormezanon, Clostridiumtoxin botulinum Toxin A,

- Beispiele für Nebenschilddrüsen-Therapeutika/Calciumstoffwechsel-Regulatoren sind: Clodronsäure, Dihydrotachysterol, Glandulae parathyreoideae, Pamidronsäure.

Beispiele für Neuroleptika sind: Benperidol, Chlorpromazin, Droperidol, Flugheanzin, Haloperidol, Melperon, Promethazin, Zuclopenthixol.

- 10 Beispiele für Parkinson-Mittel sind: Amantadin, Benserazid, Benzatropin, Biperiden, Bopaprin, Bromocriptin, Cabergolin, Carbidopa, Dihydroergocriptin, Levodopa, Metixen, Pergolid, Pramipexol, Ropinirol, Tolcapon.

- Beispiele für Psychostimulantia sind: Amfetaminil, Deanol, Fencamfamin, Fenetyllin, 15 Kavain, Methylphenidat, Pemolin, Prolintan.

Beispiele für Schilddrüsen-Therapeutika sind: Carbimazol, Glandulae thyreoideae, Jod, Jodid, Levothyroxin, Liothyronin, Methylthiouracil, Perchlorat, Proloniumjodid, Propylthiouracil, Radio-Jod, Thiamazol.

20

Beispiele für Sedativa/Hypnotika sind: Amobarbital, Chloralhydrat, Clomethiazol, Glutethimid, Hexobarbital, Methaqualon, Methypylon, Pentobarbital, Scopolamin, Secbutabarbital, Secobarbital, Vinylbital, Zolpidem, Zopiclon.

- 25 Beispiele für Sexualhormone sind: Chlorotrianisen, Clomifen, Clostebol, Cyproteron, Drostanolon, Epimestrol, Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Flutamid, Fosfestrol, Konjugierte Estrogene, Medroxyprogesteron, Mesterolone, Mestranol, Metenolon, Methyltestosteron, Nandrolon, Oxymetholon, Polyestradiolphosphat, Quinestrol, Stanozolol, Testosteron.

30

Beispiele für Spasmolytika sind: Atropin, Butylscopolamin, Flavoxat, Glycopyrronium, Mebeverin, Methylscopolamin, Oxybutynin, Tiopramid, Trospium.

Beispiele für Thrombozytenaggregationshemmer sind: Abciximab, Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Ticlopidin.

- Beispiele für Transquilizer sind: Alprazolam, Bromazepam, Brotizolam, Buspiron,
5 Camazepam, Chlordiazepoxid, Clobazam, Clonazepam, Clorazepat, Clotiazepam, Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Hydroxyzin, Ketazolam, Loprazolam, Lorazepam, Lormetazepam, Medazepam, Meprobamat, Metaclozepam, Midazolam, Nitrazepam, Oxazepam, Oxazolam, Prazepam, Temazepam, Tetrazepam, Triazolam.

- 10 Beispiele für Urologika sind: Finasterid.

Beispiele für Varia sind: Dapiprazol, Diethyltoluamid, Liponsäure.

- Beispiele für Venenmittel sind: Aescin, Calcium dobesilat, Cumarin, Diosmin, Rutosid,
15 Troxerutin.

Beispiele für Virustatika sind: Aciclovir, Cidofovir, Didanosin, Famciclovir, Foscarnet, Ganciclovir, Lamivudin, Ritonavir, Zalcitabin, Zidovudin.

- 20 Beispiele für Vitamine sind: Alfalcidol, Allithiamine, Ascorbinsäure, Biotin, Calcifediol, Calcitriol, Colecalciferol, Cyanocobalamin, Ergocalciferol, Folsäure, Hydroxocobalamin, Nicotinamid, Pantothensäure, Phytomenadion, Pyridoxin, Retinol, Riboflavin, Thiamin, Tocopherol, Transcalcifediol.

- 25 Beispiele für Zytostatika sind: Aclarubicin, Altretamin, Aminoglutethimid, Amsacrin, Asparaginase, Bleomycin, Buserelin, Busulfan, Carboplatin, Carmustin, Chlorambucil, Cladribin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dacarbazin, Daunorubicin, Diethylstilbestrol, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Fludarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Goserelin, Hydroxycarbamid, Idarubicin, Ifosfamid,
30 Lomustin, Melphalan, Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Miltefosin, Mitomycin, Mitoxantron, Panorex, Paclitaxel, Plicamycin, Tamoxifen, Tegafur, Thiotepe, Tioguanin, Topotecan, Triptorelin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Zorubicin.

Die genannten Wirkstoffe können erfindungsgemäß in Form eines Pulvers, einer Paste, einer Folie, als Lösung, als Schmelze vorliegen und werden auf das Trägermaterial vorzugsweise unter Einsatz der bezeichneten Haftvermittler aufgebracht. Die beschriebenen Wirkstoffe können zusätzlich auch in das

5 Trägermaterial eingebracht sein. U.U. kann hier zusätzlich eine retardierende Wirkstofffreisetzung erzielt werden.

Wie bereits oben dargelegt, wird durch die Auswahl der vorzugsweise eingesetzten Haftvermittler sichergestellt, daß sich die auf das Trägermaterial aufgetragenen

10 Wirkstoffe im Magen ablösen und ggfs. direkt in den Darm gelangen. Daneben können weitere Wirkstoffschichten vorhanden sein, die ggf. über Haftvermittler mit der jeweils darunter liegenden Wirkstoffschicht verbunden sind. Auf diese Art kann eine Kombination von Wirkstoffen erreicht werden, sich unter den Bedingungen des Magenmilieus lösen und ggfs. direkt im Darm ihre Wirkung zu entfalten vermögen,

15 während das Trägermaterial infolge seiner Volumenvergrößerung im Magen verbleibt und dort einen Sättigungseffekt bewirkt. Je nach Art des Wirkstoffs ist es aber auch möglich, daß dieser sich zumindest teilweise im Magen löst und so nur teilweise oder gar nicht in den Darm gelangt. Bei Beaufschlagung des Trägerstoffs durch zusätzliche Wirkstoffe sind weitere beliebige Behandlungen durchführbar. U.a. kann

20 bei retardierender Freisetzung eine Depotwirkung zusätzlich erzielt werden. Ebenso sind mehrschichtige Wirkstoffaufbauten denkbar, bei denen teilweise die Haftvermittler sich im Magen lösen und teilweise nicht lösen.

Auf diese lassen sich beliebige Wirkstoffkombinatoren herstellen, die z.T. im Magen

25 und z.T. im Darm ihre Wirkung entfalten.

Die Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels erfolgt dergestalt, daß ein volumenvergrößerndes Trägermaterial nach bekannten Methoden hergestellt und auf wenigstens einen Teil der Oberfläche des Materials ein zumindest teilweise im

30 Magen löslicher Haftvermittler aufgebracht wird und die wirkstoffhaltige Formulierung auf den Haftvermittler aufgebracht wird.

Alternativ kann der Haftvermittler auch auf die wirkstoffhaltige Schicht insbesondere wenn diese ein freitragender Film ist, aufgetragen und erst dann die Verbindung zum Trägermaterial hergestellt werden.

- 5 Die verbindende Schicht kann beispielsweise in Form eines Pulvers, einer Paste, einer Folie, als Lösung und/oder als Schmelze auf das schwammartige Material und/oder die wirkstoffhaltige Schicht aufgebracht werden. Hierbei kann die verbindende Schicht beispielsweise durch Sprüh-, Streich-, Tauch- oder Schmelzvorgänge oder andere geeignete Arbeitsschritte auf die entsprechenden
- 10 Schichten aufgebracht werden.

- In einem weiteren Schritt des Verfahrens kann eine als Überzug bezeichnete weitere, äußere Schicht aufgebracht werden, die weitere Hilfsstoffe enthalten kann, wie beispielsweise Verbindungen, die das Schlucken oder Einnehmen des
- 15 erfindungsgemäßen Mittels erleichtern und dem Fachmann unter „Coating“-Verbindungen oder als Dragiermittel bekannt sind.

- Alternativ können eine oder mehrere Wirkstoffe aufgebracht werden, die Haftvermittler enthalten. In diesem Fall kann die Haftvermittlungsschicht entfallen.
- 20 Unter Umständen kann es jedoch auch vorteilhaft sein, auch in diesem Fall eine gesonderte Haftvermittlungsschicht vorzusehen. Zum Aufbringen der Haftvermittler können geeignete physikalische Bezeichnungen gewählt werden. Zum Beispiel können der Druck und/oder die Temperatur erhöht werden, um die Kleber z.B. zu erweitern. Ebenso ist es möglich, den Wirkstoff oder die Wirkstoffe und erhöhtem
- 25 Druck oder erhöhter Temperatur aufzubringen. Schließlich können sowohl Haftvermittler als auch Wirkstoff zugleich oder nach einander unter erhöhtem Druck oder Temperatur aufgebracht werden. Ferner ist es möglich Wirkstoffe einzusetzen, denen zuvor keine spezielle Haftvermittler zugesetzt wurden, die aber nach Druck- und/oder Temperatureinwirkung auf dem Trägermaterial haften.

- 30 Das in der beschriebenen Weise hergestellte Mittel kann zur Behandlung von Übergewicht in Kombination mit mindestens einer weiteren Indikation eingesetzt werden.

DE 201 17 843 U1

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert, die jedoch nicht limitierend für die vorliegende Erfindung sind:

- 5 In Figur 1 ist das erfindungsgemäße Mittel 1 mit der Wirkstoffschicht 2 dargestellt. Diese ist über die Haftvermittlerschicht 3 mit dem volumenvergrößernden Trägermaterial 4 verbunden. In den Figuren 1 und 2 ist die Lage des erfindungsgemäßen Mittels im Magen 5 dargestellt. Durch die Ablösen des Wirkstoffs 2 gelangt die gesamte Wirkstoffschicht in den Darmtrakt 6. Das Trägermaterial 4 quillt auf und verbleibt längere Zeit, d.h. über mehrere Stunden, im Magen 5.

In den Figuren 3 bis 5 sind weitere erfindungsgemäße Möglichkeiten dargestellt. So ist in Figur 3 das Trägermaterial in drei Teile aufgeteilt. Diese sind über die Haftvermittler 3 mit den dazwischen liegenden Wirkstoffschichten 2 verbunden.

15

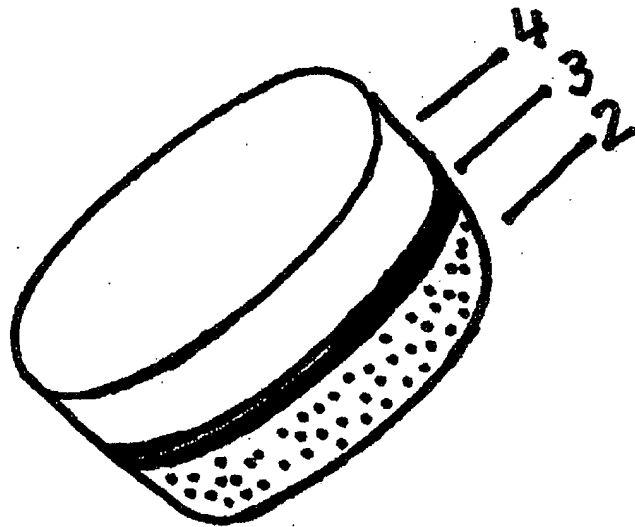
In der Figur 4 ist eine Variante mit zwei Trägermaterialien 4 dargestellt. Auch diese beiden Trägermaterialien 4 sind über die Haftvermittlerschicht 3 und die Wirkstoffschicht 2 miteinander verbunden.

- 20 Figur 5 zeigt das Auseinanderfallen der Variante gemäß Figur 4. Die beiden Trägermaterialien 4 haben sich im Magen 5 von der Wirkstoffschicht 2 gelöst. Die Trägermaterialien quellen auf und verbleiben im Magen 5, während die Wirkstoffschicht 2 in den Darm gelangt.

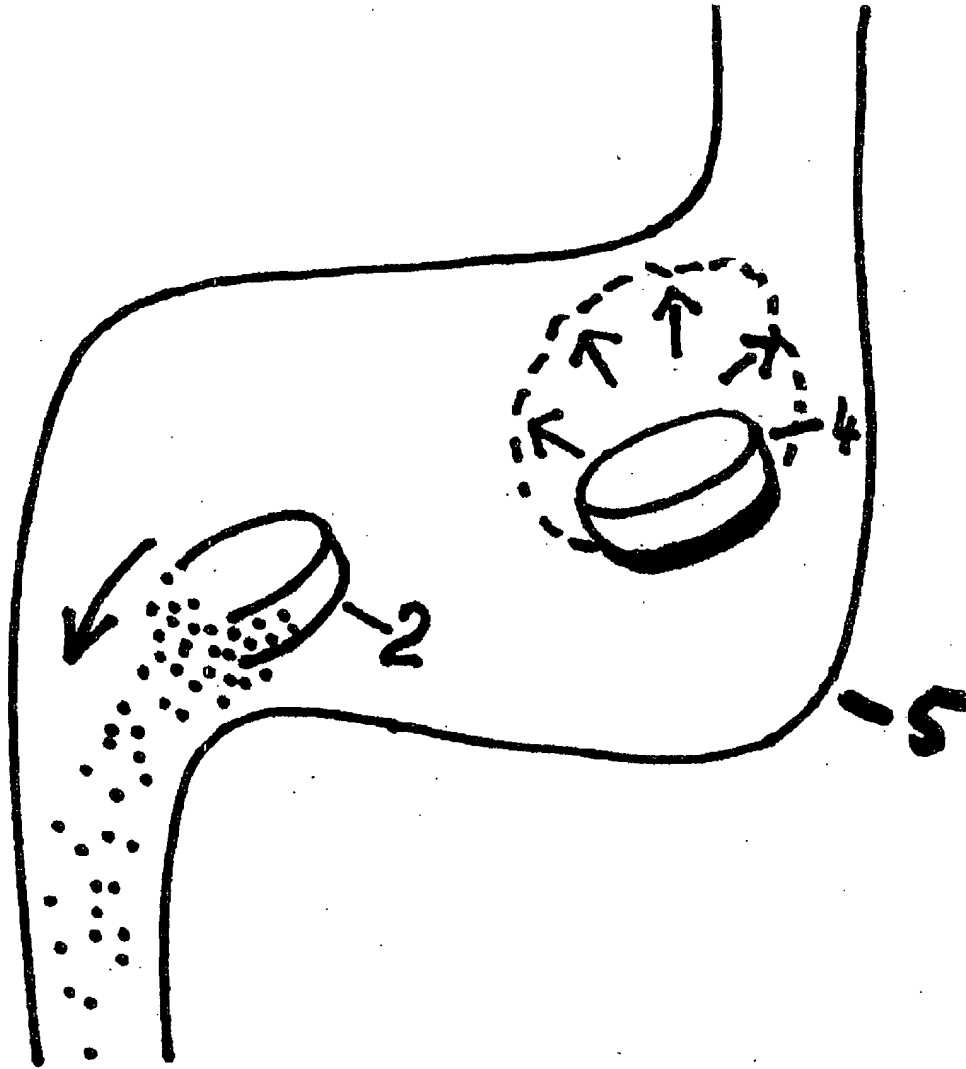
Patentansprüche

1. Mittel zur Behandlung von Übergewicht in Kombination mit mindestens einer weiteren Indikation enthaltend ein in gastrointestinalen Flüssigkeiten und/oder Körperflüssigkeiten unlösliches oder schwer lösliches, volumenvergrößerndes Trägermaterial und wenigstens eine wirkstoffhaltige Formulierung die mittels eines im Magen zumindest teilweise löslichen Haftvermittlers wenigstens teilweise an die Oberfläche des Trägermaterials gebunden ist.
2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die in dem Haftvermittler enthaltenen Stoffe Polysacchararide, Stärkederivate, Gelatine sind.
3. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Haftvermittlerschicht folienförmig ausgestaltet ist.
4. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftvermittler fadenförmige und/oder gewebeähnliche Stoffe enthält.
5. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial in komprimierter Form vorliegt.
6. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Formulierung übliche Hilfsstoffe und Additive aufweist.

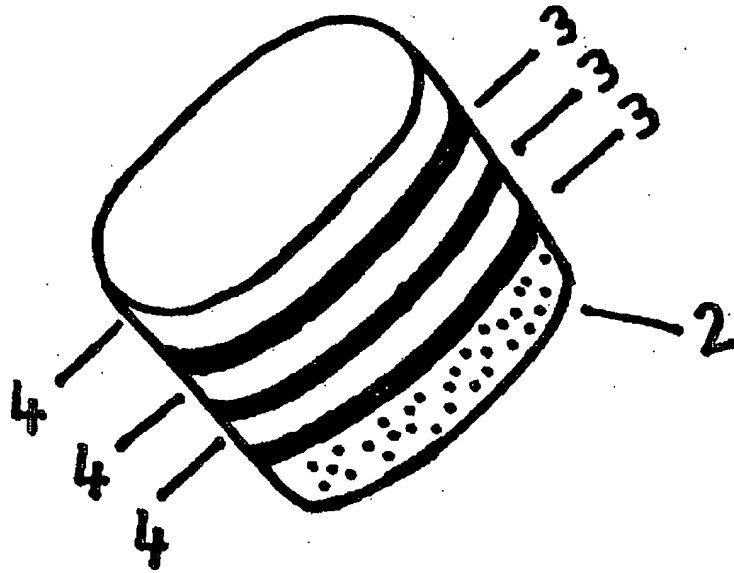
Figur 1



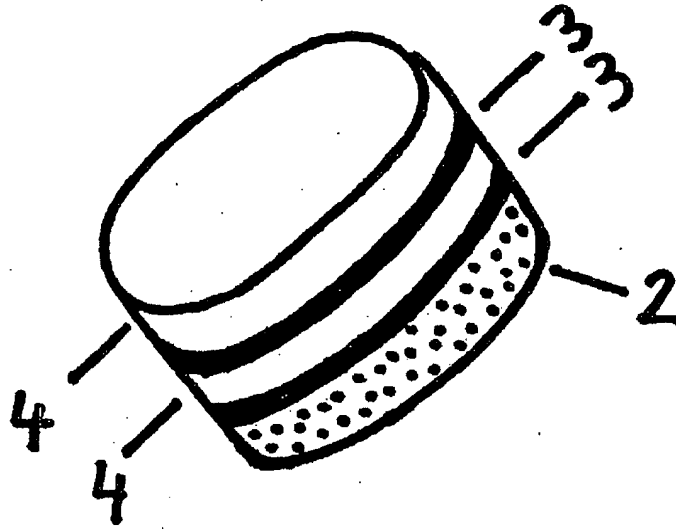
Figur 2



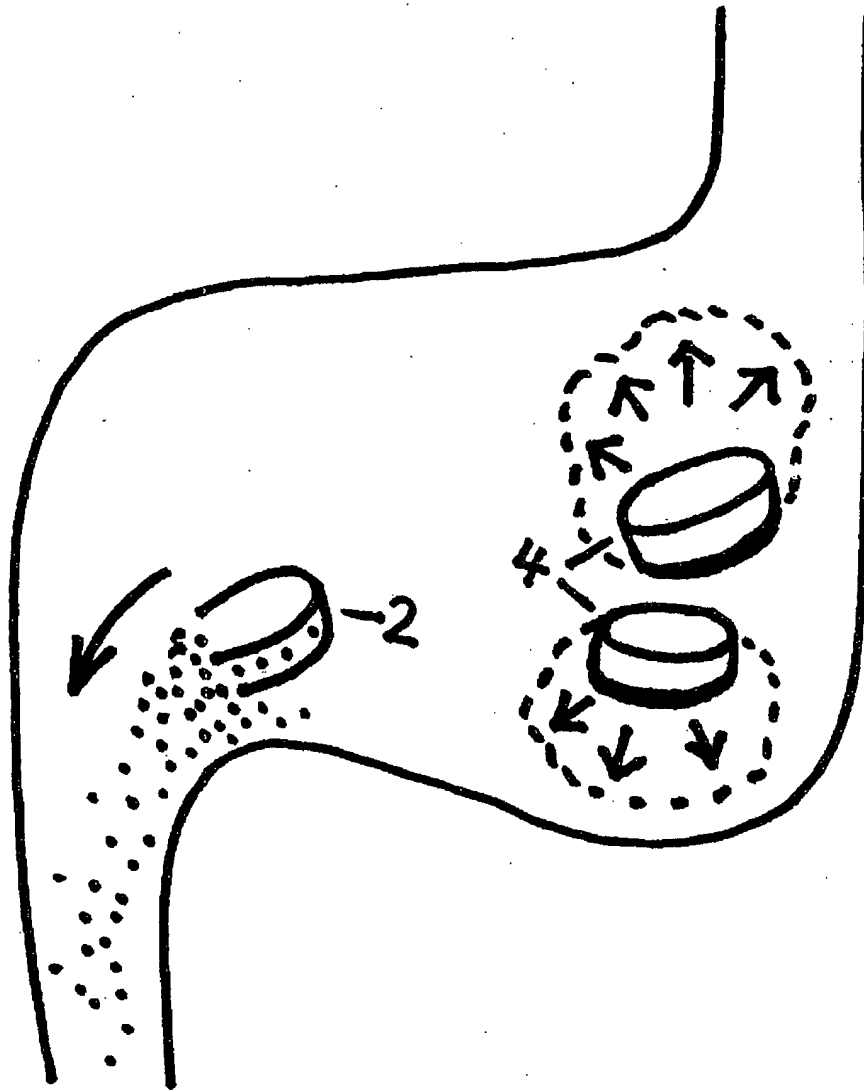
Figur 3



Figur 4



Figur 5



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.